INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°41

BUSCA REALIZADA EM 29 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 13 ARTIGOS E 13 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Lopinavi/Ritonavir, Interferon alfa/beta, Imunoglobulina, umifenovir, oseltamivir, moxifloxacin, metilpredinisolona, ganciclovir, ribavarina, faviparivir, heparina, azitromicina e hidroxicloroquina: Revisão sistemática que tem por objetivo primário elencar todos os tratamentos utilizados na COVID-19. Como objetivo secundário, esse estudo pretende avaliar o tempo para resposta clínica significativa (TCMR) entre os tratamentos frequentemente administrados em infecções por SARS-CoV-2. Foram identificados 2.706 artigos e destes, 155 (83,9% chineses) atenderam aos critérios de elegibilidade, totalizando 9.152 pacientes. O tipos de estudos incluídos foram: 87 relatos de caso, 65 séries de casos e 3 ensaios clínicos. As classes terapêuticas mais frequentemente utilizada, em regime de monoterapia, concomitante ou sequencial, foram os antivirais (*n* = 6547, 71,5%), antibióticos (*n* = 4263, 46,6%) e corticosteróides (*n* = 2392, 26,1%). O tratamento administrado com mais frequência em todos os pacientes foi a combinação lopinavir/ritonavir (*n* = 2000, 21,9%), seguido por interferon alfa/beta (*n* = 1767, 19,3%) e imunoglobulinas (*n* = 1049, 11,5%). Quanto ao TCMR, observou-se que o oseltamivir obteve a maior média de TCMR com 19,8 dias (DP = 10,62) e o uso de interferon alfa/beta com menor média de TCRM com 9,9 dias (DP = 2,65). A combinação de lopinavir/ritonavir foi associado com o TCMR de 11.7 (1,09) dias e para essas duas drogas, a mediana de TCMR foi menor que 2 semanas. O uso da hidroxicloroquina ocorreu 114 vezes, mas não foi possível extrair dados suficientes dos estudos disponíveis para calcular o TCMR. Oseltamivir foi usado com frequência, mas de acordo com os autores, não se mostrou promissor. A frequência de uso do Remdesivir foi baixa. Umifenovir, aprovado para influenza na China, demonstrou um TCMR de 10,9 dias (7,78). Os autores concluem que seus achados são importantes para elencar medicações, em uso *off-label*, para reposicionamento terapêutico para COVID-19. Desta forma, este estudo deve servir como inventário de medicações usadas para esta doença, bem como um possível direcionamento para a realização de estudos mais robustos com essas terapêuticas.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 7/16 critérios foram atendidos, de modo que 3/16 critérios não eram aplicáveis. Os autores não descrevem claramente as características dos estudos incluídos e excluídos. Grande parte dos estudos selecionados foram relatos de caso, os quais possuem uma metodologia limitada quanto à extrapolação de suas evidências. O estudo apresenta alto risco de viés de publicação, pois dados publicados de forma mais célere são de resultados positivos. Uma grande parte dos medicamentos utilizados foram em estudos na China, limitando a extrapolação para outras populações. Quanto ao objetivo de avaliar o TCMR, existe o risco de viés com relação à falta de dados, mensuração de resultados e relato seletivo de desfechos.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES)

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *IRÃ*

Os autores avaliaram a eficácia e segurança de AINEs em infecções respiratórias virais, para chegar a uma conclusão sobre qual é o melhor AINE para a COVID-19. Foi realizada revisão sistemática e pesquisadas as bases Medline, EMBASE e CENTRAL, ademais, foi realizada busca manual e nas listas de artigos relevantes. Ao final da triagem, 6 ensaios clínicos foram incluídos, com 845 pacientes adultos (46,9% homens). No primeiro estudo, a prescrição de aspirina e acetaminofeno inibiu a resposta sérica de anticorpos neutralizantes e aumentou os sintomas respiratórios em pacientes com rhinovirus. No entanto, essas variáveis não foram diferentes no grupo placebo, e não houve diferença no derramamento viral. Em outro estudo, a terapia de naproxeno, interferon-α2b e ipratrópio levou à diminuição do tempo de derramamento viral e ao alívio dos sintomas da gripe. No entanto, não se sabe a qual medicamento se devem os efeitos observados. A prescrição de ibuprofeno diminuiu a gravidade e aliviou os sintomas de resfriado em pacientes em comparação ao grupo placebo em pacientes com rhinovirus. Já a prescrição de 5 dias de naproxeno aliviou os sintomas do resfriado em comparação com o placebo, mas não teve efeito nos títulos virais e anticorpos séricos. Em estudo de 217 pacientes com influenza A (H3N2) com pneumonia, comparou-se a terapia combinada de claritromicina, naproxeno e oseltamivir com oseltamivir isoladamente e expressaram que a terapia de 5 dias com esses medicamentos leva a uma diminuição na mortalidade dos pacientes, bem como no tempo de hospitalização. Em ensaio com pacientes com bronquite aguda, ibuprofeno não afetou o número de tosses diárias durante 10 dias. A taxa de efeitos adversos foi 5% no grupo ibuprofeno e 3%, no grupo placebo. Ao avaliar a eficácia da prescrição de AINEs no tratamento da COVID-19, não foi encontrado nenhum estudo. Nenhum ensaio clínico foi encontrado com pacientes com síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e síndrome respiratória aguda grave (SARS). Os autores concluem que os AINEs têm sido eficazes no tratamento de infecções respiratórias causadas por influenza e rinovírus, e que, uma vez que não há ensaio clínico sobre a COVID-19, recomenda-se o uso de substitutos como o acetaminofeno para controlar a febre e a inflamação. Para a realização de ensaios clínicos em pacientes com COVID-19, o naproxeno pode ser um bom candidato.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 8 de 16 critérios foram atendidos, sendo que 3 não foram aplicáveis pela ausência de meta-análise. O estudo não declara haver um protocolo prévio à condução da revisão. Não foi providenciada uma lista com os estudos excluídos com os respectivos motivos. A fonte de financiamento dos estudos individuais não foi reportada. Os autores não discutiram os resultados á luz da avaliação dos riscos de viés dos estudos individuais. Os autores não discutiram a heterogeneidade dos estudos incluídos. Ademais, o estudo foi tendencioso ao colocar COVID-19 no título, mas não incluir nenhum estudo com esse agravo em sua revisão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS E ITÁLIA*

Nesta coorte retrospectiva, os autores avaliaram 251 pacientes diagnosticados com COVID-19 que foram tratados com a combinação de hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZ). A concentração da HCQ administrada oralmente foi de 400 mg duas vezes ao dia, no primeiro dia, seguido de 200 mg diariamente nos quatro dias seguintes. A AZ foi administrada por via oral na dose de 500 mg diariamente por 5 dias. O ECG foi avaliado em dois momentos: antes da terapia e no último dia de curso. O intervalo QTc prolongou-se em paralelo com a exposição ao medicamento (antes – 439 +/- 29 ms – depois – 473 +/- 36 ms, p = 0,001). Prolongamentos extremos do intervalo QTc, maiores que 500 ms, foram observados em 23% dos pacientes. Os autores ressaltam que nestes pacientes o intervalo QTc basal estavam normais. Um paciente desenvolveu taquicardia ventricular polimórfica e suspeita de torsades de pointes, necessitando de cardioversão emergente. Sete pacientes necessitaram do término prematuro da terapia. Os autores concluem que a combinação de HCQ e AZ prolonga significativamente o intervalo QTc em pacientes com COVID-19. Esse risco exige uma consideração cuidadosa a respeito dessa terapia e um monitoramento rigoroso do intervalo QTc deve ser realizado se esta terapia for adotada.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. Não houve um grupo controle que poderia trazer maior confiabilidade aos resultados encontrados. Fatores de confusão não foram relatados no estudo. Além disso, o tempo de acompanhamento da terapia foi relativamente curto.

INIBIDORES DA DPP-4

ESTUDO DE CASO-CONTROLE \ *ITÁLIA*

Baseados na observação de que outros coronavírus se ligam à enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) para entrar nas células do hospedeiro, especulou-se que os fármacos inibidores da DPP-4 (DPP-4i), utilizados no tratamento do diabetes tipo II (DB2), podem exercer uma atividade protetora contra a infecção por SARS-CoV-2. Neste estudo observacional retrospectivo, os pesquisadores analisaram dados epidemiológicos de pacientes com DB2, internados por COVID-19 (confirmada por RT-PCR), entre fevereiro e abril de 2020. Dos 403 pacientes hospitalizados por COVID-19, 85 tinham DB2 pré-existente, 9 dos quais (10,6% [IC95%; 5,7 – 18,9%]) estavam em tratamento com DPP-4i. Após comparação das características clínicas, demográficas e presença de comorbidades, os pesquisadores relataram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes diabéticos sob terapia com DPP-4i, em comparação com aqueles que não eram tratados com DPP-4i. Também foi informado que não houve diferença significativa na taxa de admissão em UTI, ou no número de óbitos entre os dois grupos. Baseados na ideia de que uma menor proporção de diabéticos que usam DPP-4i deveria desenvolver COVID-19, o que indicaria um efeito protetor desses fármacos,

os pesquisadores, então, compararam a taxa de exposição ao DPP-4i entre pacientes diabéticos com COVID-19, com a taxa esperada de exposição ao DPP-4i entre pacientes diabéticos sem a COVID-19. Os resultados mostraram que a proporção de usuários de DPP-4i foi de 8,8 (95% C.I.; 8,3 – 9,3) entre todos os pacientes com DB2, e 8,6% (95% C.I.; 8,0 – 9,2) entre pacientes diabéticos hospitalizados por outros motivos. Nos dois casos, a proporção de usuários de DPP-4i não foi significativamente diferente da proporção de usuários de DPP-4i entre os pacientes com COVID-19 (OR 1,23; p = 0,693 e OR = 1,27; p = 0,635, respectivamente). A proporção de usuários de DPP-4i entre os pacientes com pneumonia por COVID-19 foi de 11,3% (IC95%; 5,8 – 20,7), e de 10,3% (IC95%; 7,5 – 13,9) entre os diabéticos hospitalizados por pneumonia de outra etiologia (OR 1,11. p = 0,967). Em conclusão, os autores destacam que, embora pequeno, o subgrupo de pacientes diabéticos com COVID-19 sob terapia prévia com DPP-4i não mostrou diferença significativa em relação à infecção por SARS-CoV-2, quando comparado ao grupo controle. Por fim, informam que não foram encontradas evidências de que fármacos DPP-4i possam afetar a hospitalização por COVID-19, tornando improvável um possível efeito protetor desses medicamentos.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, 04/10 critérios foram atendidos. No artigo, não fica claro se a exposição avaliada foi medida da mesma maneira para os casos e os controles, nem se foi aferida de maneira confiável e padronizada. Não fica claro se fatores de confusão foram identificados no estudo, nem há menção de utilização de alguma estratégia para lidar com esses possíveis fatores. Embora tenha sido descrito que os pacientes diabéticos hospitalizados estavam com COVID-19 confirmada, não há menção do método utilizado para confirmar o diagnóstico. Não há informação sobre o período de tratamento prévio com DPP-4i entre os pacientes incluídos no estudo. Sendo assim, não é possível avaliar se tal período de exposição foi longo o suficiente para ser significativo. Os próprios autores apontam que o cálculo da taxa de exposição esperada ao DPP-4i entre os pacientes do grupo controle foi baseado em dados coletados em 2018, portanto, passível de viés de determinação.

PEGINTERFERON ALFA 2A

RELATO DE CASO \ *EMIRADOS ÁRABES*

Trata-se do relato de 3 casos de pacientes com pneumonia devido à COVID-19 que receberam peginterferon alfa 2a (IntA2a) para insuficiência respiratória. O paciente 1, homem de 38 anos, foi admitido em 01/03 com febre de 38,9°C, pressão arterial 142/94 mm/Hg, pulso 78 bat/min, frequência respiratória 20 respirações por minuto e saturação de oxigênio (SaO2) 98%. Ambos os pulmões estavam limpos na ausculta e o restante do exame físico foi normal. Foi observada trombocitopenia e PCR elevada. Cuidados de suporte e terapia com darunavir, ritonavir e hidroxicloroquina (HCQ) foram inciados, junto com monitoramento de seu estado clínico. Cinco dias após, a HCQ foi substituída pelo favipiravir, porém o paciente continuou a piorar, desenvolvendo pneumonia severa. Onze dias após admissão, o tratamento com IntA2a foi iniciado, e 24h após administração, o paciente tornou-se afebril. Nenhum evento adverso

foi relatado. Em 72h, o oxigênio suplementar foi descontinuado e seu nível de SaO2 voltou a 96-97% . Em 18/03 (18 dias após admissão), o paciente 1 recebeu alta hospitalar. O paciente 2, homem de 37 anos, foi admitido em 19/03 com febre (39,2°C) e tosse seca, pressão arterial de 135/64 mm/Hg, pulso 102 bat/min, frequência respiratória 20 respirações por minuto e SaO2 de 100%. Apresentou exames físicos e laboratoriais normais, exceto por uma moderada elevação da PCR. Passou a receber terapia com HCQ, lopinavir/ritonavir (LOP/Rit), porém, devido à persistência da febre, uma antibioticoterapia empírica com azitromicina foi iniciada. Três dias após admissão, apresentou opacificações bilaterais em vidro fosco nos exames de imagem dos pulmões, e, novamente, devido à febre persistente, favipiravir foi adicionado à terapia. Em 25/03, a condição clínica do paciente piorou, e a terapia com IntA2a foi iniciada. No dia seguinte, o paciente estava afebril, e continuou a evoluir positivamente, apresentando normalização gradativa dos parâmetros respiratórios, clínicos e laboratoriais, até receber alta 22 dias após admissão. O paciente 3, homem de 61 anos, foi admitido em 23/03 com febre (38,1°C), pressão arterial 136/63 mmHg, 92 batimentos por minuto, frequência respiratória 17 respirações por minuto e SaO2 de 96%. Os exames físicos, incluindo exame dos pulmões, e resultados laboratoriais estavam normais, exceto pelos níveis elevados de PCR e ferritina. Recebeu terapia com LOP/Rit e favipiravir, contudo, 3 dias após admissão, sua SaO2 diminuiu para 93%, necessitando oxigenoterapia. Exames de TC do tórax mostraram opacidades bilaterais em vidro fosco, e exames laboratoriais detectaram aumento adicional da PCR. Com base na deterioração do estado do paciente, foi iniciada a terapia com IntA2a 72h após admissão. Assim como os demais pacientes, sua febre diminuiu no dia seguinte à administração do IntA2a, e, após normalização dos parâmetros respiratórios, clínicos e laboratoriais, ele recebeu alta depois de 11 dias de internação. Baseados no relato desses 3 casos de pacientes com COVID-19 grave, os autores concluem que a administração IntA2a foi seguida por uma clara melhoria no estado clínico dos pacientes, em 24-36 h após a administração do medicamento.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 07/08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente não foram claramente descritas no artigo. As informações sobre o histórico do paciente, sua condição clínica antes e após intervenção, os métodos diagnósticos, procedimentos e intervenções utilizadas, e possíveis eventos adversos foram apresentados de forma clara e detalhada. Contudo, os próprios autores destacam que o tamanho limitado da amostra e o desenho do estudo impedem uma afirmação definitiva sobre a eficácia potencial do IntA2a no tratamento da COVID-19, e alertam que tais observações requerem melhor avaliação, por meio de ensaios clínicos controlados e randomizados.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Trata-se do relato de caso de um homem, com 100 anos, tratado com plasma convalescente. O paciente tinha um histórico médico significativo, incluindo um registro de hipertensão de 30 anos, aneurisma da aorta abdominal, infarto cerebral, hiperplasia da próstata e perda completa da função cognitiva nos últimos 3 anos e tosse nos dois meses precedentes ao diagnóstico com COVID-19. Como o paciente não era adequado para tratamento antiviral e não havia outra terapia eficaz, a equipe clínica recomendou que ele recebesse plasma convalescente recebido de um doador que havia se recuperado do COVID-19 por mais de duas semanas, e tinha um título IgG específico para SARS-CoV-2 maior que 1:640. O paciente recebeu plasma convalescente duas vezes do mesmo doador: 200 mL no 7º dia de internação e 100 mL no 11º dia. Após a transfusão inicial de plasma convalescente, o paciente também recebeu tratamento antiviral com medicina tradicional chinesa. Após a transfusão, os parâmetros inflamatórios melhoraram significativamente, tendo recebido alta no 13º dia de internação com remissão da carga viral.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 6/8 critérios foram contemplados. Atualmente, o uso de plasma convalescente está em teste em vários ensaios clínicos. Para que o uso deste seja realmente recomendado, ainda são necessárias as publicações dos resultados oriundos desses ensaios.

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Neste artigo, os autores relatam o caso de um paciente de 54 anos com COVID-19 grave, que foi tratado com Células-tronco mesenquimais derivadas da geleia de Wharton (hWJCs), a partir do cordão umbilical de um doador saudável. Os autores acreditam que, devido à sua poderosa capacidade imunomoduladora, o transplante de hWJC pode ter efeitos benéficos na prevenção ou atenuação da tempestade de citocinas, observadas na infecção por SARS-CoV-2. Após 4 dias de tosse, desconforto respiratório e febre, o paciente, com histórico de diabetes e nenhuma outra comorbidade, foi admitido na emergência, com febre (38,0°C), pressão arterial de 141/87 mmHg, pulso de 81 bat/min e linfopenia. Dois dias após a confirmação da COVID-19 (por RT-PCR), o quadro respiratório do paciente evoluiu para um estágio crítico. De acordo com o protocolo local, o paciente recebeu terapia antiviral com lopinavir/ritonavir, inalação de IFN-α, levofloxacino (IV), timosina α1, metilprednisolona, imunoglobulina e outras terapias de suporte, e apresentou melhora. Continuou clinicamente estável por mais 8 dias, contudo, voltou a piorar, e os médicos decidiram iniciar a terapia com hWJCs, após consentimento do paciente. Os autores relatam que 5 dias após as tranfusões, o quadro clínico e os parâmetros laboratoriais do paciente normalizaram, e 24 h após, ele recebeu alta hospitalar. Foi descrito que não foram observadas reações agudas, alérgicas ou relacionadas à infusão nas 2 horas após o transplante. Da mesma forma, nenhuma hipersensibilidade tardia ou infecções secundárias

foram detectadas após o tratamento. Segundo os pesquisadores, os resultados mostraram que a administração de injeção intravenosa de hWJCs melhorou significativamente a inflamação e a situação imunológica do paciente com COVID-19 grave. Como conclusão, propõem que a terapia com hWJCs possa ser utilizada como opção no tratamento da COVID-19, e sugerem que práticas clínicas semelhantes sejam testadas no tratamento de pacientes com COVID-19 em estado crítico.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 07/08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente não foram claramente descritas no artigo. As informações sobre o histórico do paciente, sua condição clínica antes e após intervenção, os métodos de diagnóstico, procedimentos e intervenções utilizadas, e possíveis eventos adversos, foram apresentados de forma clara e detalhada. Ressalta-se, contudo, que tais achados precisam ser confirmados por meio de estudos mais robustos, com um número maior de pacientes com COVID-19.

ESTUDO ECOLÓGICO

REVISÃO NARRATIVA \ *CHILE*

Neste estudo, os autores avaliaram se os países que fazem uso da vacinação em massa de BCG teriam menor número de casos positivos e mortes por COVID-19 em relação à países que não adotam essa política de imunização. Os autores cruzaram as informações de casos e mortalidade de COVID-19, por milhão de habitantes, com os dados de 22 países que realizam imunização de BCG e 16 que não realizam. Os resultados demonstraram diferenças significativas na mortalidade e nos casos confirmados por milhão de habitantes entre os países que não fazem uso em massa da vacina BCG e países que fazem ($p < 0,05$). Os autores acreditam que seja possível que a imunidade induzida pela vacinação BCG possa ter um efeito protetor contra COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar estudos ecológicos. Os autores reconhecem que os resultados apresentados podem ser influenciados por uma ampla variedade de fatores e citam como exemplo o número de testes diagnósticos realizados e as medidas de distanciamento adotadas em cada país. Além disso, a metodologia utilizada pelos autores é fragilmente descrita e não há relato de fatores confusão e/ou medidas para lidar com eles.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, ATAZANAVIR, RITONAVIR, LOPINAVIR, IVERMECTINA, REMDESIVIR, TOCILIZUMABE

REVISÃO NARRATIVA \ *IRÃ*

O objetivo dessa revisão é elencar as interações medicamentosas entre drogas antineoplásico e as mais usadas globalmente para tratamento da COVID-19. Pacientes oncológicos possuem maior risco para desenvolver desfechos mais graves na COVID-19, devido à idade avançada, por serem imunossuprimidos e apresentarem mais de uma comorbidade, requerendo uso várias medicações. As interações entre drogas (ID) podem causar três resultados: efeito terapêutico reduzido/efeitos adversos, efeito terapêutico aprimorado/efeitos adversos ou um novo efeito colateral. A interação farmacocinética acontece quando uma droga influencia na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de outra droga. Os tratamentos mais utilizados na COVID-19 e as possíveis interações quando administrados com medicamentos antineoplásicos são: a) cloroquina(CQ) que aumenta a probabilidade de prolongamento de Q-T, diminui a concentração de CQ, aumenta a concentração de CQ e mielossupressão; b) inibidores de protease (atazanavir, ritonavir, lopinavir) que na maioria das interações atuam na inibição do CYP3A4, podendo causar nenhum efeito ou aumentar as concentrações de alguns agentes antineoplásicos com possível toxicidade; c) Ivermectina que, neste caso, não existem dados clínicos suficientes sobre a interação de medicamentosa. Recomenda-se cautela na administração da ivermectina com quimioterápicos metabolizados pelo CYP3A4 e que induzam ou inibam a glicoproteínas-P; d) Remdesivir que ainda não há dados sobre interações medicamentosas; e) Tocilizumabe (TCZ) que não tem efeito na farmacocinética do MTX quando usado com TCZ. Quando a IL-6 está elevada, ela reduz a atividade do CYP450. Assim, o TCZ, por ser um inibidor de IL-6, pode reverter a atividade reduzida do CYPA50. Esse efeito deve ser lembrado quando se pretende usar o TCZ com outros agentes metabolizados pelo CYP450. Os autores concluem que, embora algumas interações medicamentosas ainda sejam desconhecidas, é importante saber sobre o metabolismo, meia-vida e interações medicamentosas dos atuais tratamentos para infecções por SARS-CoV-2, pois podem auxiliar na tomada de decisão sobre o manejo clínico de pacientes com câncer e com COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores fazem uma análise descritiva das vias de interações medicamentosas e seus efeitos entre medicamentos antineoplásicos e aqueles que estão sendo mais utilizados no mundo para tratamento da COVID-19. A contextualização e a análise descritiva, por terem um caráter informativo, podem auxiliar os médicos na tomada de decisão sobre o manejo do tratamento dos pacientes com doenças concomitantes (câncer e COVID-19), de maneira mais rápida e objetiva.

ZINCO

REVISÃO NARRATIVA \ *MALÁSIA*

Trata-se de uma revisão narrativa na qual os autores inicialmente discorrem sobre o mecanismo de replicação do SARS-CoV-2, sobre algumas possibilidades terapêuticas da COVID-19 e, por fim, como o Zinco (Zn) pode contribuir no combate a essa doença. Quanto a possíveis tratamentos para a COVID-19, mencionam vários tratamentos estão sendo utilizados, como: plasma convalescente, ribavirina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, favipiravir, azitromicina e doxiciclina. Quanto ao seu papel no combate à COVID-19, os autores baseiam suas análises em diversos experimentos *in vitro*, tais como: i) O papel do Zn como co-fator para o funcionamento do sistema imune e como este pode regular a replicação viral; ii) a cloroquina pode atuar como ionóforo para o Zn, aumentando sua concentração celular de maneira dose-dependente, aumentando a citotoxicidade de células tumorais; iii) inibe a replicação de SARS-CoV e; iv) aumentam a eficiência de drogas antivirais como ribavirina, remdesivir, lopinavir/ritonavir e antibióticos como azitromicina e doxiciclina. Concluem que, apesar dos benefícios do Zn sobre o sistema imune, o consumo prolongado de Zn em altas doses pode levar a redução de HDL, anemia, deficiência de cobre e possíveis complicações genito-urinárias.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores fazem a recomendação do uso do Zn baseado em estudos *in vitro*, que ainda carecem que testes em ensaios clínicos controlados. Assim, apesar de apontar os possíveis benefícios do Zn no tratamento da COVID-19, essas recomendações ainda não podem ser aplicadas.

REMDESIVIR, HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

A infecção ambulatorial sintomática difere da síndrome da angústia respiratória aguda causada por SARS-CoV-2, assim, os tratamentos também devem ser diferentes. O objetivo do estudo foi revisar evidências para buscar possíveis tratamentos ambulatoriais promissores para COVID-19. Dois regimes de tratamento amplamente discutidos podem ser candidatos: remdesivir e hidroxicloroquina + azitromicina (HCQ + AZ). O remdesivir mostrou eficácia moderada em pacientes hospitalizados, mas nenhum estudo foi registrado em pacientes ambulatoriais. A hidroxicloroquina + azitromicina foi amplamente alterada nos relatórios clínicos sobre os estudos existentes até momento. Dos 20 estudos registrados atualmente, nenhum foi desenhado para fornecer dados sobre o uso ambulatorial do remdesivir, portanto, não é possível afirmar que ele poderia ser usado efetivamente para impedir a hospitalização de pacientes ambulatoriais sintomáticos. Semelhante ao remdesivir, 16 ensaios clínicos de HCQ + AZ estão listados no banco de dados ClinicalTrials.gov. Destes, apenas cinco, sendo dois deles ensaios clínicos controlados, envolvem tratamento ambulatorial com o regime combinado de HCQ + AZ. Esses estudos demostraram eficácia significativa para tratamento ambulatorial com HCQ + AZ. Tanto o remdesivir quanto o regime de HCQ + AZ mostraram efeitos colaterais. O remdesivir, em

seu estudo de fase 3, com esquemas terapêuticos de 10 dias ou 5 dias em pacientes hospitalizados, produziu uma série de eventos adversos em mais de 70% dos pacientes nos dois grupos de tratamento. No uso de HCQ + AZ, a questão mais discutida diz respeito à arritmias cardíacas fatais. De fato, tanto a HCQ quanto a AZ produzem prolongamento do intervalo. Acredita-se doxiciclina cause menos arritmias cardíacas do que a AZ, em pacientes com essa preocupação. Assim, sugere-se o regime HCQ + doxiciclina. Uma coorte com 1.450 pacientes sintomáticos foram tratados com cinco dias de HCQ + AZ + sulfato de zinco. Em 1045 deles, não ocorreu morte ou hospitalização. Dos outros 405 pacientes tratados com o regime combinado, 6 foram hospitalizados e 2 morreram. Não foram observadas arritmias cardíacas nesses 405 pacientes. Portanto, o autor conclui que o remdesivir tem poucas evidências para apoiar seu uso ambulatorial. Já os regimes de HCQ + AZ e HCQ + doxiciclina, preferencialmente com zinco, podem ser esse tratamento ambulatorial, até o momento de encontrar terapia mais eficaz.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta disponível para avaliação metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, o autor relatou as principais evidências até o momento para verificar se há aplicabilidade no uso desses medicamentos em regime ambulatorial. Não está clara a estratégia de busca para todos estudos e o artigo reflete a opinião pessoal do autor sobre a metodologia dos estudos citados, análise das evidências encontradas e sugestão de tratamento.

INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (RAAS)

REVISÃO NARRATIVA \ *SÉRVIA, ITÁLIA*

A revisão fornece uma visão geral da prevalência de hipertensão e doenças cardiovasculares (DCV), a influência dessas doenças no prognóstico de COVID-19 e os efeitos do tratamento da hipertensão e DCV em pacientes com COVID-19. A prevalência de hipertensão variou de 4,5%, em pacientes não críticos, até mais de 30% em pacientes mais idosos com COVID-19, enquanto a prevalência de DCV foi significativamente menor e variou de 1% a 18%. Recentemente, pesquisadores sugeriram que os bloqueadores de receptores da angiotensina (BRAs) podem ser uma melhor opção de tratamento em pacientes com a forma grave da COVID-19, devido à igual eficácia, mas com menos efeitos colaterais que os inibidores da ECA (IECAs). No entanto, os estudos existentes que incluíram um grande número de pacientes não demonstraram vantagens de nenhum grupo de medicamento dentro dos inibidores de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Outro estudo investigou 476 pacientes com COVID-19. O uso de BRA foi maior em pacientes hipertensos com doença moderada por COVID-19 do que naqueles mais graves. Não há dados sobre a associação entre inibidores do RAAS e o desfecho da doença. No entanto, os pesquisadores estudaram o uso de inibidores RAAS apenas em pacientes hipertensos, mas não nos pacientes com outras indicações para IECA e BRA. Além disso, o número de pacientes que estavam tomando IECA e BRA foi muito baixo, 7% e 24%, respectivamente. Curiosamente, a porcentagem de BRAs foi significativamente maior que os IECAs. Um estudo americano, que incluiu 5.894 pacientes com COVID-19, não encontrou associação entre de inibidores do RAAS, e o teste

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

positivo para COVID-19. Outro estudo investigou pacientes com COVID-19 com hipertensão tratados com inibidores do RAAS e mostrou que os pacientes que receberam terapia com IECA ou BRA apresentaram menor taxa de doenças graves e tendência a uma menor concentração de IL-6 no sangue periférico. Além disso, o tratamento com IECA ou BRA aumentou o nível de células T CD3 e CD8 no sangue periférico e reduziu o pico de carga viral em comparação com outros medicamentos anti-hipertensivos. Esses achados foram a primeira evidência que apoia o benefício de IECA ou BRA em pacientes com hipertensão arterial COVID-19. O impacto da hipertensão e DCV no prognóstico da COVID-19 ainda é incerto. Não há evidências clínicas de que os inibidores do RAAS devam ser restringidos ou descontinuados temporariamente em pacientes com COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta disponível para avaliação metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, e conforme reconhecimento dos próprios autores, há limitações evidentes dos dados disponíveis. Muitos estudos trazem autorrelato de comorbidades na admissão hospitalar, o que pode causar subestimação significativa de comorbidades. Destaca-se também o curto período de acompanhamento. Alguns pacientes permaneceram no hospital quando os dados estavam sendo analisados, impossibilitando a avaliação dos desfechos destes pacientes, o que pode interferir nos resultados publicados. Além disso, a obesidade não foi relatada, não sendo possível verificar a influência do IMC. Há um fator importante de confusão que é a qualidade baixa de dados de linha de base durante a terapia. Por fim, as investigações que relataram associação negativa entre inibidores do RAAS e COVID-19 incluíram apenas um número limitado de pacientes com COVID-19.

OSELTAMIVIR, RIBAVARINA, LOPINAVIR/ RITONAVIR, REMDESIVIR, SOFOSBUVIR, FAVIPIRAVIR, UMIFENOVIR, CLOROQUINA E INTERFERON

REVISÃO NARRATIVA \ *TAILÂNDIA*

Trata-se de uma revisão narrativa que propõe que agentes antivirais que mostraram atividade *in vitro* contra SARS-CoV e MERS-CoV sejam empregados contra o SARS-CoV-2, mediante comprovação com ensaios clínicos. Sobre o oseltamivir, relatório recente mostrou que a maioria dos pacientes (89,9%) com infecção confirmada por SAR-CoV-2 na China receberam esse medicamento. Ensaios clínicos estão em andamento. Em relação à ribavirina, uma coorte retrospectiva de pacientes críticos com MERS sugeriu que o tratamento com ribavirina em combinação com interferon recombinante não estava associado à mortalidade em 90 dias (aOR = 1,03, IC 95%: 0,73 a 1,44, P = 0,87) ou com depuração mais rápida do RNA de MERS-CoV (aOR = 0,65, IC 95%: 0,30 a 1,44, P = 0,29). No entanto, a eficácia em COVID-19 ainda precisa ser confirmada. Lopinavir/ritonavir podem ser consideradas como base de tratamento antiviral para SARS-CoV-2, com base em benefícios contra SARS-CoV e MERS-CoV (recomendação fraca). Um estudo randomizado, controlado e aberto, que comparou a eficácia do tratamento entre lopinavir/ritonavir e atendimento padrão em pacientes com COVID-19 grave, descobriu que o tratamento com

lopinavir/ritonavir não acelerou significativamente a melhora clínica (HR = 1,24; IC95%: 0,90 a 1,72), reduziu a mortalidade (19,2% versus 25,0%; diferença de-5,8%; IC95% de-17,3 a 5,7) ou diminuiu o RNA viral detectável em comparação ao tratamento padrão. Outros ensaios clínicos para avaliar a eficácia do lopinavir/ritonavir estão em andamento. Além disso, darunavir/cobicistate também foram avaliados para o tratamento de COVID-19. Com relação ao remdesivir, ensaios clínicos estão recrutando para avaliar sua eficácia clínica na COVID-19. Recentemente, um experimento identificou forte ligação do sofosbuvir e ribavirina ao coronavírus RdRp29, sugerindo a possibilidade de usar sofosbuvir e ribavirina na COVID-19. No entanto, não existem dados clínicos. Pacientes hospitalizados com COVID-19 estão sendo recrutados para ensaio clínico avaliando a eficácia do favipiravir. A cloroquina e a hidroxicloroquina também estão sendo avaliadas quanto à eficácia em pacientes com COVID-19. Ademais, foram iniciados ensaios clínicos para testar o umifenovir. Com base na eficácia em SARS-CoV e MERS-CoV, foram estudados a combinação de antiviral e interferons para COVID-19. Atualmente, não há agentes antivirais específicos para a COVID-19. Vários agentes podem ser considerados como um possível tratamento com base na eficácia em SARS e MERS.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Trata-se de um levantamento de medicamentos antivirais, porém com poucos dados clínicos de eficácia e segurança para a COVID-19. Os autores não explicam o racional de escolher os medicamentos citados, nem como os artigos incluídos foram levantados. Não consideraram o risco de viés dos estudos na discussão.

REFERÊNCIAS

1. Fajgenbaum DC, Khor JS, Gorzewski A, Tamakloe M-A, Powers V, Kakkis JJ, *et al.* **Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review**. Infect Dis Ther [Internet]. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32462545
2. Yousefifard M, Zali A, Zarghi A, Madani Neishaboori A, Hosseini M, Safari S. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19; a systematic review on current evidence**. Int J Clin Pract [Internet]. 2020 May 27;n/a(n/a):e13557. Available from: https://doi.org/10.1111/ijcp.13557
3. Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, *et al.* **QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin**. Heart Rhythm (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014
4. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, *et al.* **Exposure to DPP-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes**. A case-control study. Diabetes, Obesity and Metabolism. https://doi.org/10.1111/dom.14097
5. R M, El-Lababidi *et al.* **Treatment of severe pneumonia due to COVID-19 with peginterferon alfa 2a**. IDCases 21 (2020) e00837. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00837
6. Kong Y, Cai C, Ling L, Zeng L, Wu M, Wu Y, Zhang W, Liu Z. **Successful treatment of a centenarian with coronavirus disease 2019 (COVID-19) using convalescent plasma**. Transfus Apher Sci. 2020 May 21:102820. doi: 10.1016/j.transci.2020.102820. Online ahead of print.
7. Zhang Y, Ding J, Ren S, *et al.* **Intravenous infusion of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment for patients with COVID-19 pneumonia**. Stem Cell Research & Therapy (2020) 11:207. https://doi.org/10.1186/s13287-020-01725-4
8. Covián C, Retamal-Díaz A, Bueno SM, Kalergis AM. **Could BCG Vaccination Induce Protective Trained Immunity for SARS-CoV-2? Front**. Immunol. 11:970. doi: 10.3389/fimmu.2020.00970
9. Jafari A, Dadkhahfar S, Perseh S. **Considerations for interactions of drugs used for the treatment of COVID-19 with anti-cancer treatments**. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2020;151(April):102982. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32460133
10. Rahman MT, Idid SZ. **Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? Biol Trace Elem Res**. 2020 May 26:1-9. doi: 10.1007/s12011-020-02194-9. Online ahead of print.
11. Risch HA. **Early outpatient treatment of symptomatic, high-risk Covid-19 patients that should be ramped-up immediately as key to the pandemic crisis**. American Journal of Epidemiology. Disponível em: https://doi.org/10.1093/aje/kwaa093
12. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell'Oro R, Grassi G. **COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy?**. Pharmacological Research;158. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104906.
13. Tidwong N, Montakantikul P, Manosuthi W. **Pharmacological treatment for the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19 Infection)**. Pharm Sci Asia [Internet]. 2020;47(2):97–103. Available from: https://pharmacy.mahidol.ac.th/journal/journalabstract.php?jvol=47&jpart=2&jconnum=1
14. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (1º de junho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 29/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04408183/ EUA	Imunomodulador	GLS-1200	Placebo	Ainda não recrutando	29/05/2020	GeneOne Life Science, Inc.
2	NCT04408456/ India	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia pós exposição	Tratamento padrão	Recrutando	29/05/2020	Postgraduate Institute of Medical Education and Research
3	NCT04408209/ Grécia	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	29/05/2020	National and Kapodistrian University of Athens; Hellenic Society of Hematology
4	NCT04407130/ Bangladesh	Antiparasitário; Antibiótico	Ivermectina + Doxiciclina + Placebo	Ivermectina + placebo; Placebo	Ainda não recrutando	29/05/2020	International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh
5	NCT04407689/ França	Imunomodulador	Interleucina-7 recomebinante	Placebo	Ainda não recrutando	29/05/2020	Revimmune; University Hospital, Limoges; Amarex Clinical Research
6	NCT04407507/ México	Antiparasitário	Ivermectina	Placebo	Ainda não recrutando	29/05/2020	Investigacion Biomedica para el Desarrollo de Farmacos S.A. de C.V.
7	NCT04407286/ EUA	Suplemento de dieta	Vitamina D3	Sem comparador	Recrutando	29/05/2020	Arizona State University; Southwest College of Naturopathic Medicine
8	NCT04407182/ Equador	Suplemento de dieta	Viusid and Asbrip	Tratamento padrão	Recrutando	29/05/2020	Catalysis SL
9	NCT04407208/ Indonesia	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	29/05/2020	Biofarma; Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto; Eijkman Institute for Molecular Biology
10	NCT04408235/ Itália	Anticoagulante	Enoxaparina em baixa dose	Enoxaparina em alta dose	Ainda não recrutando	29/05/2020	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 29/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
11	NCT04408040/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Diferentes populações	Ainda não recrutando	29/05/2020	Northside Hospital, Inc.
12	NCT04407390/ Dinamarca	Suplemento de dieta	Nicotinamide riboside	Placebo	Recrutando	29/05/2020	University of Copenhagen; Bispebjerg Hospital
13	NCT04407000/ Turquia	Antiviral	Favipiravir 200mg (LOQULAR)	Favipiravir 200mg (Avigan)	Ainda não recrutando	29/05/2020	World Medicine ILAC SAN. ve TIC. A.S.; Novagenix Bioanalytical Drug R&D Center; Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972